

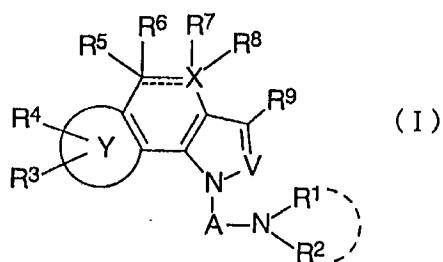
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類6 C07D 231/54, 471/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K 31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/55 | A1 | (11) 国際公開番号 WO98/56768 (43) 国際公開日 1998年12月17日(17.12.98) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/02579 (22) 国際出願日 1998年6月11日(11.06.98) (30) 優先権データ 特願平9/157255 1997年6月13日(13.06.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 前野恭一(MAENO, Kyoichi)(JP/JP) 数田健一(KAZUTA, Ken-ichi)(JP/JP) 久保田秀樹(KUBOTA, Hideki)(JP/JP) 島田逸郎(SHIMADA, Itsuro)(JP/JP) 君塚哲也(KIMIZUKA, Tetsuya)(JP/JP) 坂本修一(SAKAMOTO, Shuichi)(JP/JP) 鰐淵文一(WANIBUCHI, Fumikazu)(JP/JP) 〒305-0841 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP) | (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 | |
| (54) Title: TRICYCLIC PYRROLE OR PYRAZOLE DERIVATIVES (54) 発明の名称 三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体 (57) Abstract Tricyclic pyrrole or pyrazole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which have high selectivity and affinity for 5-HT _{2c} receptors and are useful in treating central nervous system diseases such as sexual function disorder, appetite regulation disorder, anxiety, depression or sleep disturbance. In said formula, the ring Y represents an unsaturated 5-membered ring optionally having 1 to 3 heteroatoms of one or more types selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur or an unsaturated 6-membered ring having 1 or 2 nitrogen atoms; X represents a bond or carbon; — represents a double or single bond; V represents nitrogen or CH; and A represents linear or branched lower alkylene optionally substituted by halogeno or cycloalkyl. <div data-bbox="673 1333 1258 1648"><p>(I)</p></div> | | |

(57)要約

5-HT_{2C}受容体に対し高い選択性と親和性を有し、中枢神経系疾患、例えば、性機能障害、食欲調節障害、不安、うつ、睡眠障害等の治療に有用である下記一般式(I)で示される三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す)

Y環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種若しくは2種以上のヘテロ原子を1乃至3個有していても良い不飽和5員環又は窒素原子を1乃至2個有する不飽和6員環

X：結合又は炭素原子

.....：二重結合又は単結合

V：窒素原子又は式CHで示される基

A：ハロゲン原子若しくはシクロアルキル基で置換されていても良い直鎖又は分岐の低級アルキレン基)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|----------------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LK | スリ・ランカ | SI | スロヴェニア |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LR | リベリア | SK | スロヴァキア |
| AT | オーストリア | GA | ガボン | LS | レソト | SL | シエラ・レオネ |
| AU | オーストラリア | GB | 英国 | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AZ | アゼルバイジャン | GD | グレナダ | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | LV | ラトヴィア | TD | チャード |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BE | ベルギー | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BG | ブルガリア | GW | ギニア・ビサウ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BJ | ベナン | GR | ギリシャ | | 共和国 | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル | HR | クロアチア | ML | マリ | UA | ウクライナ |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | UG | ウガンダ |
| CA | カナダ | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | US | 米国 |
| CF | 中央アフリカ | IE | アイルランド | MW | マラウイ | UZ | ウズベキスタン |
| CG | コンゴ | IL | イスラエル | MX | メキシコ | VN | ヴェトナム |
| CH | スイス | IN | インド | NE | ニジェール | YU | ユーゴスラビア |
| CI | コートジボアール | IS | アイスランド | NL | オランダ | ZW | ジンバブエ |
| CM | カメルーン | IT | イタリア | NO | ノールウェー | | |
| CN | 中国 | JP | 日本 | NZ | ニュージーランド | | |
| CU | キューバ | KE | ケニア | PL | ポーランド | | |
| CY | キプロス | KG | キルギスタン | PT | ポルトガル | | |
| CZ | チェコ | KP | 北朝鮮 | RO | ルーマニア | | |
| DE | ドイツ | KR | 韓国 | RU | ロシア | | |
| DK | デンマーク | KZ | カザフスタン | SD | スーダン | | |
| EE | エストニア | LC | セントルシア | SE | スウェーデン | | |
| ES | スペイン | LI | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール | | |

明 細 書

三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体

技術分野

本発明は、新規な三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。また、本発明は該三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物、特に、中枢神経系疾患、例えば、性機能障害、食欲調節障害、不安、うつ、睡眠障害の予防・治療薬として有用な医薬組成物に関する。

背景技術

高齢化社会の到来と共に高齢者の生活向上・改善が見直されるようになり、今まで性機能障害等の病気ではないと諦められていた疾患に対しても、予防又は治療への焦点が当てられるようになってきた。

5-HT_{2c}受容体は、主に中枢に分布しており、その役割は十分には解明されていないが、中枢神経系疾患、例えば、性機能障害、食欲調節障害、不安、うつ、睡眠障害等に関与していると考えられている (Curr. Opin. Invest. Drugs 2 (4) 317 (1993))。従って5-HT_{2c}受容体作用薬は上記疾患の予防又は治療に有用であり、特に今まで性機能障害等の病気ではないと諦められていた有効な治療法が無い疾患にも有用であると考えられる。

5-HT_{2c}受容体作用薬である三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体としては、ベンゼン環が縮合した三環性ピロール誘導体 (EP 6 574 26-A) 及びベンゼン環が縮合した三環性ピラゾール誘導体 (EP 7 009 05-A) 等が報告されている。

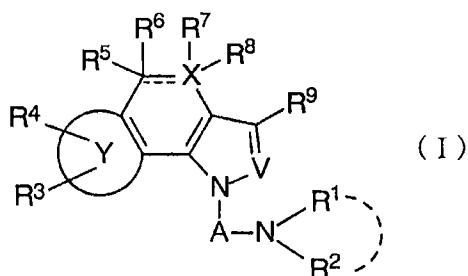
また、国際公開W 0 9 6 / 1 3 4 7 8にはレチノイド拮抗薬であるピラジン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環又はピロール環が縮合した三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体が、国際公開W 0 9 5 / 0 7 8 9 3にはドーパミン受容体リガンドである芳香族ヘテロ環が縮合した三環性ピロール若しくはピラゾール骨格を有し、且つ該骨格中のピロール又はピラゾール環の炭素原子に置換基を有する

化合物が報告されている。

発明の開示

本発明者等は、1位にアルキレン鎖を介してアミノ基が結合し、且つ不飽和ヘテロ環が縮合した従来知られていない三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体に関して鋭意研究を行った結果、新規三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体が、5-HT_{2c}受容体に対し高い選択性と親和性を有することを見だし本発明を完成した。

即ち、本発明は5-HT_{2c}受容体に対し高い選択性と親和性を示す下記一般式(I)で示される新規な三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す)

Y環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種若しくは2種以上のヘテロ原子を1乃至3個有していても良い不飽和5員環又は窒素原子を1乃至2個有する不飽和6員環

X：結合又は炭素原子

-----：二重結合又は単結合

V：窒素原子又は式CHで示される基

A：ハロゲン原子若しくはシクロアルキル基で置換されていても良い直鎖又は分岐の低級アルキレン基

R¹及びR²：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はR¹とR²若しくはAは隣接する窒素原子と一体となって含窒素飽和ヘテロ環を形成しても良い

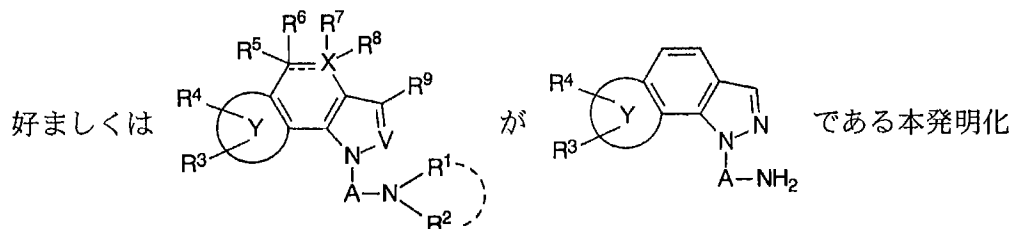
R³及びR⁴：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコ

キシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基又はハロゲン原子

$R^5 \sim R^9$: 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基又は低級アルコキシ基

但し、 ---X--- が二重結合であるときは、 R^6 及び R^8 は存在しない。また、 X が結合であるときは、 ---X--- は単結合であり且つ R^7 及び R^8 は存在しない。）

本発明化合物（I）は、不飽和ヘテロ環が縮合した三環性ピロール若しくはピラゾール骨格の1位に、必ずにアルキレン鎖を介してアミンが結合する点に化学構造上の特徴がある。



合物（I）であり、さらに好ましくはAがエチレン又はプロピレン基である本発明化合物（I）であり、さらに好ましくはY環がフラン又はチオフェン環である本発明化合物（I）であり、特に好ましくは2-（1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、2-（7-ブromo-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、2-（7-ヨード-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、2-（7-メトキシ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、（S）-2-（1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル）-1-メチルエチルアミン、2-（7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、（S）-2-（7-メトキシ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）-1-メチルエチルアミン、（S）-1-メチル-2-（7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、2-（7-エチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）エチルアミン、（S）-2-（7-エチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル）-1-メチルエチルアミン又はこれらの製薬学的に許容されるその塩である。

さらに、本発明は一般式（I）で示される三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又は製薬学的に許容されるその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、好ましくは5-HT_{2C}受容体に対し高い選択性と親和性を示す医薬組成物、さらに好ましくはインポテンス等の性機能障害、肥満症、過食症若しくは拒食症等の食欲調節障害、不安、うつ又は睡眠障害等の中樞神経系疾患治療薬である医薬組成物、特に好ましくはインポテンス等の性機能障害の治療薬である医薬組成物を提供することを目的とするものである。

以下、本発明化合物（I）につき詳細に説明する。

「5-HT_{2C}受容体作用薬」とは、5-HT_{2C}受容体に対し親和性を有し、作用又は拮抗作用を有する化合物である。

本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキレン基」としては、具体的に例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等が挙げられ、好ましくはエチレン基、プロピレン基である。

「低級アルキル基」としては、具体的に例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル（アミル）、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

「シクロアルキル基」とは、環原子3乃至8個の単環系炭化水素環基を意味し、具体的に例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロヘキシル基である。

「低級アルコキシ基」とは、上記低級アルキル基が置換しているオキシ基を意味する。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基が1乃至2置換したアミノ基を意味する。

「低級アルカノイルアミノ基」とは、水素原子又は上記低級アルキル基が置換し

ているカルボニルアミノ基を意味する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素、臭素又はヨウ素原子である。

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1乃至3個有していても良い不飽和5員環」とは、具体例には例えば、ペンテン、ペンタジエン、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール等が挙げられ、好ましくはチオフエン及びフランである。

「窒素原子を1乃至2個有する不飽和6員環」とは、具体的に例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等が挙げられ、好ましくはピリジンである。

「含窒素飽和ヘテロ環」とは、3乃至8員の含窒素飽和ヘテロ環を意味し、具体的に例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼピン又はオクタヒドロアゾシン等が挙げられ、好ましくはピロリジン、ピペリジンである。

本発明化合物(I)は、置換基の種類によっては不斉炭素原子を有することがある。従って本発明化合物(I)には、光学異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

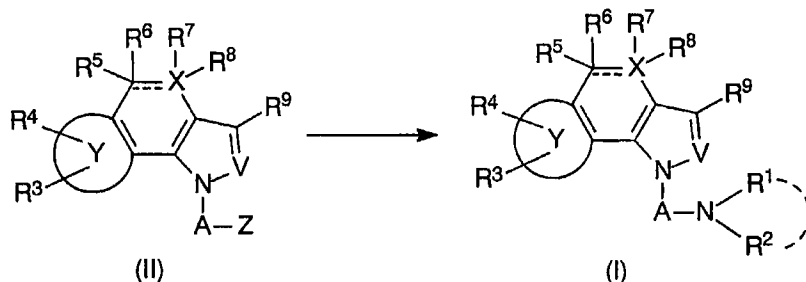
本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成することができる。本発明化合物にはこれらの塩も包含される。かかる塩としては、具体的に例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。

さらに、本発明化合物(I)又は製薬学的に許容されるその塩は、水和物、エタノール和物等の各種溶媒和物として、あるいはそれらの結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明化合物にはそれら各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

(製造法)

本発明化合物（I）は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用して、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

第1製法

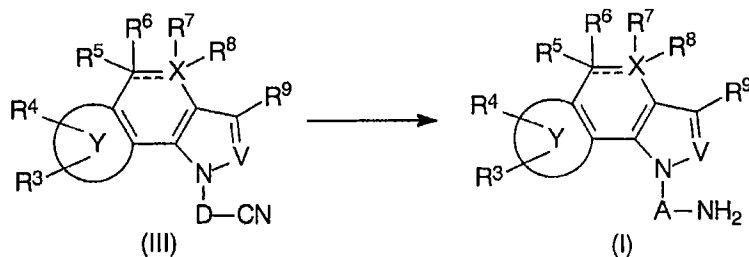


（式中、 $R^1 \sim R^9$ 、 V 、 X 、 Y 、 \cdots 及び A は前述のとおりであり、 Z はハロゲン原子、トシルオキシ基、メシルオキシ基等の脱離基を意味する。）

本発明化合物（I）は、一般式（I I）で示される化合物を適当なアミンと反応させることにより、対応するアミノ化合物に変換することにより製造できる。

本反応は、適当な溶媒の存在下又は非存在下、必要ならば適当な塩基を共存させ、冷却乃至加熱下、また必要ならば反応容器を封管中行うことができる。

第2製法



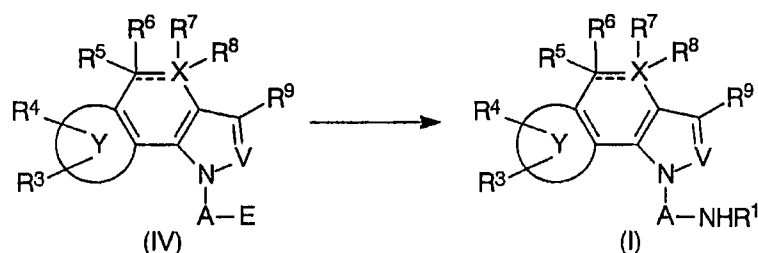
（式中、 $R^3 \sim R^9$ 、 V 、 X 、 Y 、 \cdots 及び A は前述のとおりであり、 D は A より炭素数が一つ少ないアルキレン基を意味する。）

本発明化合物（I）は、一般式（I I I）で示されるニトリル化合物を還元することにより製造出来る。

本反応は、ジエチルエーテル、 t -ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の適当な不活性溶媒の存在下又は非存在下に、好ましくはテトラヒドロフラン等の

エーテル類中で、必要により適当なルイス酸の存在下に適当な還元剤を用いて、冷却乃至加熱下、好ましくは室温にて行うことができる。ルイス酸としては、塩化アルミニウム等、還元剤としては、水素化リチウムアルミニウムのような水素化錯体等を用いることができる。又、本反応は、適当な溶媒、例えば、酢酸エチル、アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はこれらの混合物を用いて金属触媒上、好ましくはパラジウム-炭素触媒、酸化白金、ラネーニッケル等を用いる接触水素添加によって行うこともできる。

第3製法



(式中、 R^1 、 $R^3 \sim 9$ 、 V 、 X 、 Y 、 \cdots 及び A は前述のとおりであり、 E はアジド基、ニトロ基、通常使用される保護基で保護されたアミノ基等のアミノ基に容易に変換できる基を意味する。但し、 A と E とは一体となって含窒素飽和ヘテロ環を形成しても良い。)

本発明化合物(I)は、一般式(IV)で示される化合物を還元、あるいは保護基を除去することにより製造することもできる。

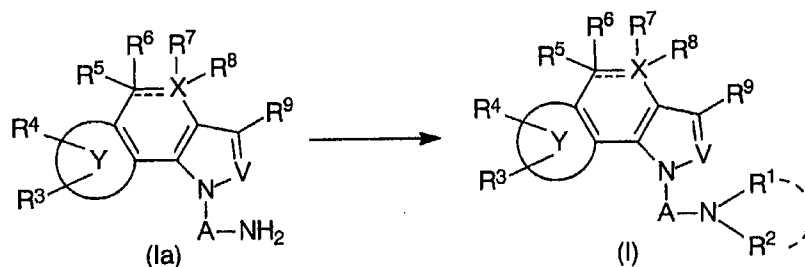
E がアジド基等を意味する場合、本還元反応は、第2製法で用いたものと同様の適当な不活性溶媒の存在下又は非存在下に、好ましくはテトラヒドロフラン等のエーテル類中で、必要により塩化アルミニウム等の適当なルイス酸存在下に適当な還元剤を用いて冷却乃至加熱下、好ましくは室温にて行うことができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウムのような水素化錯体等を用いることができる。又、本反応は、適当な溶媒、例えば、酢酸エチル、アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はこれらの混合物を用いて金属触媒上、好ましくはパラジウム-炭素触媒、酸化白金、ラネーニッケル等を用いる接触水素添加又はトリフェニルホスフィンを用いることによっても行うこともできる。

E がニトロ基等を意味する場合、本還元反応は適当な溶媒、例えば、酢酸エチル、

アルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸又はこれらの混合物を用いて金属触媒上での接触水素添加によって行うことができる。あるいは、適当な溶媒存在下あるいは非存在下、金属（例えば鉄、錫）等を用いて酸触媒存在下作用させ冷却乃至加熱下に行うことができる。

Eが通常使用される保護基で保護されたアミノ基等を表す場合、定法により脱保護を行いアミノ基に変換することができる。例えば、保護基がフタルイミド基又はアセトアミド基等の場合は、Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, INC.に記載されている類似の方法を用いることができ、保護基がベンジルオキシカルボニル基ならば定法の還元反応を用いることができる。

第4製法



（式中、 $R^1 \sim R^9$ 、V、X、Y、 \cdots 及びAは前述のとおりである。）

本発明化合物（I）は、第2及び第3製法によって製造した一般式（I a）で示される化合物を、N-アルキル化することにより製造できる。

本反応は、適当な溶媒存在下あるいは非存在下に適当なアルキル化剤好ましくはハロゲン化低級アルキル（例えばヨウ化プロピル）を、必要ならば適当な塩基を脱酸剤として共存させ、冷却乃至加熱下行うことができる。

また本アルキル化反応として還元的アルキル化反応も行いうることができる。適当な不活性溶媒の存在下または非存在下、水素化ホウ素試薬（例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等）等の還元剤を用いて、必要ならば酸触媒好ましくは無機酸あるいは有機酸存在下、冷却乃至加熱下、適当な低級アルキルアルデヒド（例えばプロパナール）を反応させることができる。

上記第1及び2の各製法の原料化合物は、後記参考例及び実施例の方法により、あるいは参考例や実施例の方法に準じてあるいはそれを応用して容易に得ることができる。

このようにして製造された本発明化合物は遊離のまま、あるいはその塩として単離される。本発明化合物の塩は遊離の塩基である本発明化合物に通常の造塩反応を付すことにより製造できる。

また本発明化合物（I）又はその塩は、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、実施例及び参考例の製造法、通常の当業者にとって公知の製造法及びそれらの変法を用い、特別の実験を必要とせずに次の化合物を得ることができる。

2-（6-メトキシ-1H-チエノ〔3, 4-g〕インダゾール-1-イル）エチルアミン；2-（1H-ピラゾロ〔3, 4-e〕〔1, 2〕ベンズイソチアゾール-1-イル）エチルアミン；2-（1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ベンゾフラザン-1-イル）エチルアミン；2-（1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕-2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-1-イル）エチルアミン；2-（7-メトキシ-1H, 6H-ピロロ〔2, 3-g〕インダゾール-1-イル）エチルアミン；2-（1H, 6H-ピラゾロ〔3, 4-e〕ベンズイミダゾール-1-イル）エチルアミン；2-（1H, 6H-ピラゾロ〔3, 4-e〕ベンゾトリアゾール-1-イル）エチルアミン

産業上の利用の可能性

本発明化合物は、5-HT_{2c}受容体に対し高い選択性と親和性を有し、さらに動物実験でも有効であることから、中枢神経系疾患、例えば、インポテンス等の性機能障害、肥満症、過食症若しくは拒食症等の食欲調節障害、不安、うつ、睡眠障害等の治療に有用である。

本発明化合物の5-HT_{2C}受容体に対する選択性と親和性及びラットを用いた動物実験による評価は、下記に示す方法により確認した。

A. 結合実験

5-HT_{2C}及び5-HT_{2A}受容体：A. Pazos et al., Eur. J. Pharmacol., 106, 539-546 (1985)又は, S. havlik and S. J. Peroutka, Brain Res., 584, 191-196 (1992)の方法による [³H] 5-HT結合分析により実施した。

上記方法を用い、受容体結合リガンドの50%を阻害する薬物濃度 (IC₅₀値) を求め、受容体に対する親和性を表すK_i値は以下の式で換算した：K_i = IC₅₀ / (1 + [L] / [K_d]) ([L]：リガンド濃度、[K_d]：解離定数)

この結果を表1に示す。

表1 結合実験 (K_i、nM)

| 試験化合物 | 5-HT _{2C} 受容体 | 5-HT _{2A} 受容体 |
|-------|------------------------|------------------------|
| 実施例20 | 0.8 | 18 |
| 実施例37 | 0.5 | 8.7 |
| 実施例55 | 4.1 | 50 |

この様に、本発明化合物は5-HT_{2C}受容体に対し高い親和性を有し、かつ5-HT_{2A}受容体に対しては10倍以上の高い選択性を示した。

B. ラットを用いた動物実験

ラット陰茎勃起惹起作用：5-HT_{2C}受容体刺激により、陰茎勃起を誘発することが知られている (Berendsen & Broekkamp, Eur. J. Pharmacol., 135, 179-184 (1987))。ラットに試験化合物を投与し、投与直後から、30分間の陰茎勃起回数を測定し、統計学的に有意な反応の認められる最小有効用量を求めた。

この結果、本発明化合物には最小有効用量が0.003～1 mg/kg, s.c.の強い活性を示すものが見いだされた。

この様に、本発明化合物はラットを用いた動物実験に有効であり、従って中枢神経系疾患の治療、例えばインポテンス等の性機能障害等の治療に有用である。

本発明化合物 (I)、製薬学的に許容されるその塩、その水和物、その溶媒和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常製剤化に用い

られる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的（舌下投与を含む）または非経口的に投与される。

本発明化合物（I）のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき10mg～1000mg、好ましくは50mg～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、または成人1人当たり、1日につき1mg～500mg、好ましくは5mg～100mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していても良い。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生

理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用する原料化合物を参考例として説明する。

参考例 1

tert-ブトキシカリウム 2.95 g のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン 2.00 g と蟻酸エチル 3.89 g のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 26 ml を加えた後、これに氷冷下ヒドラジノエタノール 3.16 g を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで抽出後、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し 2-(4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エタノール 1.56 g を淡黄色固体として得た。

参考例 1 と同様の方法により、参考例 2 から 20 の化合物を得た。

参考例 2 : 2-(1, 4-ジヒドロチエノ [3', 2' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-1-イル) エタノール

参考例 3 : 2-(4, 5-ジヒドロ-1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エタノール

参考例 4 : 2-(4, 5-ジヒドロ-1H-フロ [3, 2-g] インダゾール-1-イル) エタノール

参考例 5 : 2- (4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-フロ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 6 : 2- (1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-1-イル) エタノール

参考例 7 : 2- (7-ブromo-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 8 : 2- (7-ヨード-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 9 : 2- (7-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 10 : 2- (7-メトキシ-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 11 : 2- (8-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [3, 4-e] [1, 2] ベンズイソオキサゾール-1-イル) エタノール

参考例 12 : 2- (7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [3, 4-e] ベンゾチアゾール-1-イル) エタノール

参考例 13 : 7-ヨード-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール

参考例 14 : 7-ブromo-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール

参考例 15 : 2- (7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 16 : 7-エチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g] イндаゾール

参考例 17 : 2- (7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-フロ [2, 3-g] イндаゾール-1-イル) エタノール

参考例 18 : 7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-フロ [2, 3-g] イндаゾール

参考例 19 : 7-イソプロピル-4, 5-ジヒドロ-1 H-チエノ [2, 3-g]

インダゾール

参考例 20 : 2-(7-エトキシ-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]
インダゾール-1-イル) エタノール

参考例 21

2-(1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]
ピラゾール-1-イル) エタノール 0.50 g を塩化メチレン 15 ml に溶解し、これにトリエチルアミン 1.00 ml、塩化メタンスルホニル 0.28 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水中にわけクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し 2-(1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル) エチル メタンスルホナート 0.75 g を得た。

参考例 21 と同様の方法により、参考例 22 から 28 の化合物を得た。

参考例 22 : 2-(1,4-ジヒドロチエノ[3',2':4,5]シクロペンタ
[1,2-c]ピラゾール-1-イル) エチル メタンスルホナート

参考例 23 : 2-(4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-
1-イル) エチル メタンスルホナート

参考例 24 : 2-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-
g]インダゾール-1-イル) エチル メタンスルホナート

参考例 25 : 2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メ
チルエチル メタンスルホナート

参考例 26 : 1-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イルメチル) プ
チル メタンスルホナート

参考例 27 : 1-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イルメチル)-
2-メチルプロピル メタンスルホナート

参考例 28 : 1-シクロヘキシル-2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール
-1-イル) エチル メタンスルホナート

参考例 29

2-(1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-

c] ピラゾール-1-イル) エチル メタンスルホナート 0.75 g をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、これにアジ化ナトリウム 0.47 g を加え 70℃ にて 17 時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水中にわけエーテル抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮し、1-(2-アジドエチル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール 0.56 g を得た。

参考例 29 と同様の方法により、参考例 30 から 34 の化合物を得た。

参考例 30 : 1-(2-アジドエチル)-1,4-ジヒドロチエノ[3',2':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

参考例 31 : 1-(2-アジドエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

参考例 32 : 1-(2-アジドエチル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

参考例 33 : 1-(2-アジドプロピル)-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

参考例 34 : 1-(2-アジド-2-シクロヘキシルエチル)-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

参考例 21 及び 29 と同様の方法により、参考例 35 から 59 の化合物を得た。

参考例 35 : 1-(2-アジドエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[3,2-g]インダゾール

参考例 36 : 1-(2-アジドエチル)-7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

参考例 37 : 1-(2-アジドエチル)-7-ヨード-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

参考例 38 : 1-(2-アジドエチル)-7-クロロ-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

参考例 39 : 1-(2-アジドエチル)-7-メトキシ-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

参考例 40 : 1-(2-アジドブチル)-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

参考例 4 1 : 1 - (2 - アジドエチル) - 8 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H -
ピラゾロ [3, 4 - e] [1, 2] ベンズイソオキサゾール

参考例 4 2 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H -
ピラゾロ [3, 4 - e] ベンゾチアゾール

参考例 4 3 : 1 - (2 - アジドエチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 4 4 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - e]
ベンズオキサゾール

参考例 4 5 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - メチル - 1 H - ピラゾロ
[3, 4 - e] ベンズオキサゾール

参考例 4 6 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 1 H - チエノ [2, 3 - g]
インダゾール

参考例 4 7 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - プロモ - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 4 8 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - ヨード - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 4 9 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - クロロ - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 5 0 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H -
チエノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 5 1 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - メチル - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 5 2 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - エチル - 1 H - チエノ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 5 3 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - メチル - 1 H - フロ [2,
3 - g] インダゾール

参考例 5 4 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - イソプロピル - 1 H - チ
エノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 5 5 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - エトキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H

ーチエノ [2, 3-g] インダゾール

参考例 56 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 57 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - プロピル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 58 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - メトキシ - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 59 : 1 - (2 - アジドシクロヘキシル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 60

1 - (2 - アジドエチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2, 3 - g] - インダゾール 1.00 g をジオキササン 30 ml に溶解し、これに 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン 2.80 g を室温にて加え、8 時間加熱還流した。反応液を冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1 - (2 - アジドエチル) - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール 0.73 g を淡茶色油状物として得た。

参考例 60 と同様の方法により、参考例 61 から 74 の化合物を得た。

参考例 61 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - ブロモ - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 62 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - ヨード - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 63 : 1 - (2 - アジドエチル) - 8 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - e] [1, 2] ベンズイソオキサゾール

参考例 64 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - e] ベンゾチアゾール

参考例 65 : 7 - ヨード - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 66 : 7 - ブロモ - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

参考例 67 : 7-クロロ-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 68 : 1-(2-アジドエチル)-7-メチル-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 69 : 7-メチル-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 70 : 7-エチル-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 71 : 7-メチル-1*H*-フロ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 72 : 7-イソプロピル-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 73 : 1-(2-アジドエチル)-7-エトキシ-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 74 : *N*-[2-(1*H*-フロ [2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) エチル] アセトアミド

参考例 1 及び 60 と同様の方法により、参考例 75 及び 76 の化合物を得た。

参考例 75 : 7-メトキシ-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

参考例 76 : 7-tert-ブチル-1*H*-チエノ [2, 3-*g*] インダゾール

定法のアセチル化反応により、参考例 77 及び 78 の化合物を得た。

参考例 77 : *N*-[2-(4, 5-ジヒドロ-1*H*-フロ [2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) エチル] アセトアミド

参考例 78 : *N*-[2-(4, 5-ジヒドロ-1*H*-フロ [3, 2-*g*] インダゾール-1-イル) エチル] アセトアミド

参考例 79

アルゴン気流下、水素化ナトリウム 0.72 g にジメチルホルムアミド 15 ml を加え、これに参考例 1 及び 60 と同様な方法で得られた 1*H*-フロ [2, 3-*g*] インダゾール 2.60 g のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、30 分攪拌した。更に、反応液に氷冷下、プロモ酢酸エチル 2.10 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (1*H*-フロ [2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) 酢酸エチル 2.70 g を得た。

参考例 80

アルゴン気流下、水素化リチウムアルミニウム 0.44 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁させ、これに (1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) 酢酸エチル 2.60 g のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下、メタノールを加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、水 0.44 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.44 ml、水 1.30 ml を順次加え、室温にて 30 分間攪拌した後、無水硫酸マグネシウムとセライトを加え、更に 30 分間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除き、濾液を減圧濃縮し、2-(1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) エタノール 1.82 g を得た。

参考例 8 1

2-(1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) エタノール 1.80 g のジメチルスルホキシド (15 ml) 溶液にトリエチルアミン 4.20 ml と S O_3 -ピリジン複合体 4.74 g のジメチルスルホキシド (15 ml) 溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を水にあけ、1*N* 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) アセトアルデヒド 0.89 g を得た。

参考例 8 2

アルゴン気流下、水素化ナトリウム 0.27 g をジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール 1.00 g のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を氷冷化滴下し、30 分間攪拌した。更に、反応液に氷冷下、プロピレンオキシド 0.52 ml を加え室温で 41 時間攪拌した。反応液を氷水中にあけ酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 1-(1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル) プロパン-2-オール 0.59 g を得た。

参考例 8 2 と同様の方法により、参考例 8 3 から及び 9 7 の化合物を得た。

参考例 8 3 : (R)-1-(1*H*-ピラゾロ[3, 4-*e*] ベンズオキサゾール-

1-イル) - 2-プロパノール

参考例 84: (R) - 1 - (7-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-e] ベンズオキサゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 85: (R) - 1 - (1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 86: (R) - 1 - (7-プロモ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 87: (R) - 1 - (7-ヨード-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 88: (R) - 1 - (7-クロロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 89: (R) - 1 - (7-メチル-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 90: (R) - 1 - (7-エチル-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 91: (R) - 1 - (7-メチル-1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 92: (R) - 1 - (7-イソプロピル-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 93: (R) - 1 - (3-メトキシ-1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 94: (S) - 1 - (1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 95: 1 - (1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-プロパノール

参考例 96: 1 - (1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-シクロヘキサノール

参考例 97: (R) - 1 - (3-エチル-1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) - 2-プロパノール

参考例 9 8

参考例 8 2、2 1 及び 2 9 と同様の方法により、(S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾールを得た。

参考例 9 9

アルゴン気流下、エチルマグネシウムブロミドの 1. 0 M テトラヒドロフラン溶液 5 m l をテトラヒドロフラン 5 m l で希釈し、これに (1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) アセトアルデヒド 0. 3 0 g のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液を滴下し、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 1 - (1 H - フロ ([2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール 0. 2 9 g を得た。

参考例 9 9 と同様の方法により、参考例 1 0 0 から 1 0 2 の化合物を得た。

参考例 1 0 0 : 1 - (1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 2 - ペタノール

参考例 1 0 1 : 1 - (1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 3 - メチル - 2 - ブタノール

参考例 1 0 2 : 1 - シクロヘキシル - 2 - (1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) エタノール

参考例 1 0 3

5 - アリル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン 1. 8 0 g、四酸化オスミウム 2 5 m g、水 1 5 m l、ジオキサン 4 5 m l からなる溶液に、反応液を 2 4 ~ 2 6 °C に保ちながら過ヨウ素酸ナトリウム 4. 2 0 g を徐々に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を合わせ、2 % チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、食塩水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) アセトアルデヒド 1. 3 3 g を得た。アルデヒド体 1. 3 2 g、N - アセチルエチレンジアミン 1. 3 9 g をトルエン 5 0 m l に溶解し、こ

れにカンファースルホン酸 10 mg を加え生成する水を留去しながら 3 時間還流した。冷却後反応液を氷飽和重層水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し N-[2-(4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ[2, 3-g]インドール-1-イル)エチル]アセトアミド 1.38 g を得た。この化合物から、参考例 60 と同様な方法により N-[2-(1H-チエノ[2, 3-g]インドール-1-イル)エチル]アセトアミドを得た。

参考例 79 と同様の方法により、参考例 104 から 115 の化合物を得た。

参考例 104: 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)プロピオニトリル

参考例 105: 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)アセトフェノン

参考例 106: 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)シクロペンタノン

参考例 107: 2-(3-エチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)アセトニトリル

参考例 108: 2-(1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ[f]インダゾール-1-イル)アセトニトリル

参考例 109: (7-エチル-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)アセトニトリル

参考例 110: (7-イソプロピル-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)アセトニトリル

参考例 111: (1-(2-メチル-2-ニトロ-1-プロピル)-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール

参考例 112: 1-(1-t-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イルメチル)-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール

参考例 113: 1-(1-t-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル)-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール

参考例 114: 1-(1-ベンジルピペリジン-3-イルメチル)-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール

参考例 115: 2-(1*H*-ピラゾロ[4, 3-*h*]キノリン-1-イル)アセトニトリル

参考例 116

6-ヒドロキシ-7-アミノインダゾール 0.40 g をオルト蟻酸エチル 10 ml と混合し、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 1*H*-ピラゾロ[3, 4-*e*]ベンズオキサゾール 0.31 g を得た。

参考例 117

参考例 116 と同様の方法により、7-メチル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*e*]ベンズオキサゾールを得た。

参考例 118

シクロペンタ[*f*]インダゾール-7-1*H*-オン 0.20 g のトリフルオロ酢酸 (2 ml) 溶液にトリエチルシラン (0.56 ml) を氷冷下に加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムを用いて抽出、1*N*水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ[*f*]インダゾール 0.08 g を得た。

参考例 119

5-エトキシカルボニル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[*b*]フラン 3.00 g のエタノール (50 ml) 溶液にヒドラジン-水和物を加え室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥することによって 4, 5-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾールを得た。得られた化合物 1.50 g の、1, 4-ジオキサン (10 ml)、メタノール (20 ml) 溶液にジアゾメタン (2 eq) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に酢酸を発泡しなくなるまで加え、溶媒を減圧下留去した。残渣をクロロホルムを用いて抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 4, 5-ジヒ

ドロ-3-メトキシ-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール0.80gを得た。この化合物より、参考例60と同様の方法により、3-メトキシ-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾールを得た。

参考例1と同様の方法により、参考例120及び121の化合物を得た。

参考例120：7-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール

参考例121：7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール

参考例1及び60と同様の方法により、参考例122から124の化合物を得た。

参考例122：3-メチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール

参考例123：3-プロピル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール

参考例124：3-エチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール

参考例125

参考例21及び29と同様の方法により、1-(2-アジド-3, 3-トリフルオロプロピル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾールを得た。

実施例1

アルゴン気流下、水素化リチウムアルミニウム0.18gをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、これに氷冷下、1-(2-アジドエチル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-*c*]ピラゾール0.56gのテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、更に、水0.18ml、15%水酸化ナトリウム水溶液0.18ml、水0.54mlを順次加え30分間攪拌した後、無水硫酸ナトリウムとセライトを加え、更に30分間攪拌した。生成した不溶物をセライト濾過により除き、濾液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：クロロホルム/メタノール=95/5)で精製し、これをエタノールと酢酸エチルの混合溶媒に溶解し、これに4*N*塩酸酢酸エチル溶液を加え生じた結晶を濾取後、減圧乾燥し2-(1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩0.42gを得た。

実施例1と同様の方法により、実施例2から13の化合物を得た。

実施例2：2-(1,4-ジヒドロチエノ[3',2':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドエチル)-1,4-ジヒドロチエノ[3',2':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

実施例3：2-(4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

実施例4：2-(4,5-ジヒドロ-1H-フロ[3,2-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[3,2-g]インダゾール

実施例5：2-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドエチル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

実施例6：2-(4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例7：2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドプロピル)-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

実施例8：1-エチル-2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料：1-(2-アジドブチル)-1H-フロ[2,3-g]インダゾール

実施例9：1-シクロヘキシル-2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

実施例 10 : 2-(1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料 : 1-(2-アジドエチル)-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール

実施例 11 : (S)-2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩

原料 : (S)-1-(2-アジドプロピル)-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール

実施例 12 : 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-トリフルオロメチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 13 : 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)シクロヘキシルアミン フマル酸塩

参考例 82、21、29 及び実施例 1 と同様の方法により、実施例 14 及び 15 の化合物を得た。

実施例 14 : (S)-2-(7-メトキシ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン フマル酸塩

原料 : 7-メトキシ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール及び (R)-プロピレンオキシド

実施例 15 : (S)-2-(7-tert-ブチル-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩

原料 : 7-tert-ブチル-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール及び (R)-プロピレンオキシド

実施例 16

参考例 1、21、29、60 及び実施例 1 と同様の方法により、3-tert-ブチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェンから 2-(8-tert-ブチル-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩を得た。

実施例 17

参考例 21、29、60 及び実施例 1 と同様の方法により、2-(7-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エタノール

ルから2-(7-メチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩を得た。

実施例18

参考例21、29及び実施例1と同様の方法により、(S)-1-(1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)-2-プロパノールから(R)-2-(1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン 2塩酸塩を得た。

実施例19

1-(2-アジドエチル)-7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール0.32gをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、これにトリフェニルホスフィン0.31gを加え、室温にて1時間攪拌した。更にトリフェニルホスフィン0.31gを加え1時間加熱還流した後、水0.03gを加え、8時間加熱還流した。反応液を冷却後1*N*塩酸を加えて酸性にした後、この溶液をクロロホルムで分液した。得られた水層を、40%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール/飽和アンモニア水溶液=20/1/0.1~10/1/0.1)で精製し、これをエタノール1.5mlに溶解し、これに4*N*塩酸酢酸エチル溶液0.15mlを加え、生じた結晶を濾取後、減圧乾燥し2-(7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩0.16gを得た。

実施例19と同様の方法により、実施例20から42の化合物を得た。

実施例20: 2-(7-ブロモ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-ブロモ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール

実施例21: 2-(8-メチル-4, 5-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*e*][1, 2]ベンズイソオキサゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

実施例22: 2-(7-メチル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*e*]ベンゾチアゾール-

1-イル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 23: (S)-1-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-e]ベンズオキサゾール-1-イル) エチルアミン フマル酸塩

実施例 24: (S)-1-メチル-2-(7-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-e]ベンズオキサゾール-1-イル) エチルアミン フマル酸塩

実施例 25: (S)-1-メチル-2-(1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル) エチルアミン フマル酸塩

原料: (S)-1-(2-アジドプロピル)-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 26: (S)-2-(7-ブロモ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン フマル酸塩

原料: (S)-1-(2-アジドプロピル)-7-ブロモ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 27: (S)-2-(7-ヨード-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン フマル酸塩

原料: (S)-1-(2-アジドプロピル)-7-ヨード-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 28: (S)-2-(7-クロロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン フマル酸塩

原料: (S)-1-(2-アジドプロピル)-7-クロロ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 29: 2-(7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル) エチルアミン フマル酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 30: (S)-1-メチル-2-(7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル) エチルアミン フマル酸塩

原料: (S)-1-(2-アジドプロピル)-7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール

実施例 31 : (S) - 2 - (7 - エチル - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン フマル酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - エチル - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 32 : (S) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) エチルアミン フマル酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - メチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 33 : (S) - 2 - (7 - イソプロピル - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン フマル酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 7 - イソプロピル - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 34 : 2 - (7 - エトキシ - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) エチルアミン 塩酸塩

原料 : 1 - (2 - アジドエチル) - 7 - エトキシ - 1 H - チエノ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 35 : (S) - 2 - (3 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 2 塩酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 36 : (S) - 1 - メチル - 2 - (3 - プロピル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) エチルアミン 2 塩酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - プロピル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 37 : (S) - 2 - (3 - メトキシ - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン フマル酸塩

原料 : (S) - 1 - (2 - アジドプロピル) - 3 - メトキシ - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール

実施例 38 : 2 - (7 - ヨード - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - チエノ [2, 3 - g]

インダゾール-1-イル) エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-ヨード-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール

実施例39: 2-(7-ヨード-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-ヨード-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール

実施例40: 2-(8-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-e] [1, 2] ベンズイソオキサゾール-1-イル) エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-8-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-e] [1, 2] ベンズイソオキサゾール

実施例41: 2-(7-メトキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-メトキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール

実施例42: 2-(7-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ [2, 3-g] インダゾールからを得た。

実施例43

[2-(1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチル] アセトアミド 0.51 g のエチレングリコール (20 ml) 溶液に水酸化カリウム 1.60 g を加え 170℃ で 2 時間攪拌した。反応液を冷却した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール = 95/5) で精製し、2-(1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチルアミンを得た。得られた 2-(1H-フロ [2, 3-g] インダゾール-1-イル) エチルアミンをエタノールと酢酸エチルの混合溶媒に溶解し、これに 4 N 塩酸酢酸エチル溶液を

加え生じた結晶を濾取後、減圧乾燥し 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩 0.06 g を得た。

実施例 44

参考例 60 及び実施例 43 と同様の方法により N-[2-(4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[3, 2-g]インダゾール-1-イル)エチル]アセトアミドから 2-(1H-フロ[3, 2-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩を得た。

参考例 29 及び実施例 1 と同様の方法により、実施例 45 及び 46 の化合物を得た。

実施例 45: 1-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イルメチル)ブチルアミン 塩酸塩

実施例 46: 1-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イルメチル)-2-メチルプロピルアミン 塩酸塩

参考例 60 及び実施例 19 と同様の方法により、実施例 47 及び 48 の化合物を得た。

実施例 47: 2-(7-メトキシ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-メトキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール

実施例 48: 2-(7-クロロ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩

原料: 1-(2-アジドエチル)-7-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1H-チエノ[2, 3-g]インダゾール

実施例 49

実施例 43 と同様の方法により、2-(1H-チエノ[2, 3-g]インドール-1-イル)エチルアミンを得た。

実施例 1 と同様の方法により、実施例 50 から 55 の化合物を得た。

実施例 50: 2-(1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)プロピルアミン 塩酸塩

原料：2-（1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）プロピオニトリル

実施例 51：2-（1*H*-ピラゾロ[4, 3-*h*] キノリン-1-イル）エチルアミン フマル酸塩

原料：2-（1*H*-ピラゾロ[4, 3-*h*] キノリン-1-イル）アセトニトリル

実施例 52：2-（1, 5, 6, 7-テトラヒドロシクロペンタ[*f*] インダゾール-1-イル）エチルアミン 2塩酸塩

実施例 53：2-（7-エチル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）エチルアミン フマル酸塩

原料：（7-エチル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）アセトニトリル

実施例 54：2-（7-イソプロピル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）エチルアミン フマル酸塩

原料：（7-イソプロピル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）アセトニトリル

実施例 55：2-（3-エチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）エチルアミン 2塩酸塩

原料：2-（3-エチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）アセトニトリル

参考例 79 及び実施例 1 と同様の方法により、実施例 56 及び 57 の化合物を得た。

実施例 56：2-（7, 8-ジヒドロ-1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）エチルアミン フマル酸塩

原料：7, 8-ジヒドロ-1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダゾール

実施例 57：2-（7-tert-ブチル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール-1-イル）エチルアミン 塩酸塩

原料：7-tert-ブチル-1*H*-チエノ[2, 3-*g*] インダゾール

実施例 58

参考例 79 と同様の方法により、3-メチル-1*H*-フロ[2, 3-*g*] インダ

ゾールと (S) - メタンスルホン酸 (1 - ベンジルオキシカルボニルピロリジン - 2 - イル) メチル から (S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - (3 - メチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イルメチル) ピロリジンを得た。これをエタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム - 炭素 0.06 g を加え、常圧水素雰囲気下 12 時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノール 3 ml を加えて溶解させ、エーテル 5 ml を加え、生じた沈殿物を濾取し減圧乾燥後、メタノール 5 ml に溶解し、これに 4 N 塩酸酢酸エチル溶液 10 ml を加え、溶媒を留去後、得られた残渣にメタノールを加えて溶解させ、エーテルを加え生じた沈殿物を濾取し、減圧乾燥させ、(S) - 3 - メチル - 1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 2 塩酸塩 0.17 g を得た。

実施例 58 と同様の方法により、実施例 59 から 62 の化合物を得た。

実施例 59 : (S) - 3 - エチル - 1 - (ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 塩酸塩

実施例 60 : 1 - [(R) - 2 - ピロリジニルメチル] - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 2 塩酸塩

原料 : 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール と (R) - (1 - ベンジルオキシカルボニルピロリジン - 2 - イル) メチル メタンスルホナート

実施例 61 : 1 - [(S) - 2 - ピロリジニルメチル] - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 2 塩酸塩

原料 : 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール と (S) - (1 - ベンジルオキシカルボニルピロリジン - 2 - イル) メチル メタンスルホナート

実施例 62 : 1 - (2 - ピペリジニルメチル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 塩酸塩

実施例 63

1 - (2 - メチル - 2 - ニトロ - 1 - プロピル) - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 0.37 g のメタノール (10 ml) 溶液に酸化白金 0.04 g を加え水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離

液：クロロホルム／メタノール／飽和アンモニア水＝１００／１０／１）で精製しメタノール／酢酸エチル中で４Ｎ塩酸酢酸エチル溶液と処理することにより０．１４ｇの２－（１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール-１-イル)-１，１-ジメチルエチルアミン ２塩酸塩を得た。

実施例 6 4

２－（１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール-１-イル)シクロペンタノン ０．５０ｇをエタノール １０ｍｌに溶解し、これにヒドロキシルアミン 塩酸塩 ０．４３ｇ及びピリジン ２ｍｌを加え、１時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧濃縮し、これをクロロホルムに溶解した。これを水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸-クロロホルムの混合溶媒により再結晶した。この化合物から、実施例 1 と同様な方法により、ジアステレオマーの比が約 7 対 3 の ２－（１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール-１-イル)シクロペンチルアミン フマル酸塩を得た。

実施例 6 5

実施例 6 4 と同様の方法により、２－（１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール-１-イル)-１-フェニルエチルアミン ０．５フマル酸塩を得た。

実施例 6 6

１－（１-*t*-ブトキシカルボニルアゼチジン-３-イルメチル)-１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール ０．４６ｇの酢酸エチル（１０ｍｌ）溶液に４Ｎ塩酸酢酸エチル溶液（３ｍｌ）を加え室温で４時間攪拌した。溶媒を減圧下留去したのち、クロロホルムを用いて抽出、１*N*水酸化ナトリウムで洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製し、メタノール／酢酸エチル中でフマル酸と処理することにより２-クロロメチル-３－（１*H*-フロ[２，３-*g*]インダゾール-１-イル)プロピルアミン フマル酸塩 ０．１９ｇを得た。

実施例 6 6 と同様の方法により、実施例 6 7 及び 6 8 の化合物を得た。

実施例 6 7：１－（アゼチジン-２-イルメチル)-１*H*-フロ[２，３-*g*]イン

ダゾール 2 塩酸塩

原料：1-(1-*t*-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルメチル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール

実施例 68：1-(アゼチジン-3-イルメチル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール フマル酸塩

原料：1-(1-*t*-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イルメチル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール

実施例 69

参考例 1、60 及び実施例 1 と同様の方法により、4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[*b*]フランと 3-ヒドラジノ-1-ベンゾイルピロリジンから 1-(1-ベンゾイル-3-ピロリジニル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾールから 1-(ピロリジン-3-イル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール 塩酸塩を得た。

実施例 70

1-(1-ベンジルピペリジン-3-イルメチル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール 0.17 g のジクロロエタン (20 ml) 溶液に 2-クロロエチルクロロホルメート (0.15 ml) を加え加熱還流下 13 時間攪拌し、その後メタノール (20 ml) を加えさらに加熱還流下 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去したのち、1*N* 塩酸水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。得られた塩酸抽出液を炭酸カリウムを用いて塩基性にしクロロホルムを用いて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム/メタノール/飽和アンモニア水=100/10/1) で精製し、これをメタノール/酢酸エチル中で 4*N* 塩酸酢酸エチルと処理することにより 0.05 g の 1-(3-ピペリジルメチル)-1*H*-フロ[2, 3-*g*]インダゾール 2 塩酸塩を得た。

実施例 71

参考例 1、21、29、60 及び実施例 1 と同様の方法により、2-(7-アセチルアミノ-1*H*-チエノ[2, 3-*g*]インダゾール-1-イル)エチルアミン 塩酸塩を得た。

参考例及び実施例で得られた化合物の化学構造式と物理化学的性状を以下の表に示す。

表中の記号は以下の意味を示す。

Rf. : 参考例番号

Ex. : 実施例番号

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特記しない限りDMSO-d₆、TMS内部標準) δ :

m/z : 質量分析値 (m/z)

Me : メチル基

Et : エチル基

表 2 - 1

| Rf. | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | NMR: 2.70-2.76 (2H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 4.32 (2H, t), 4.93 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.49 (1H, d) |
| 2 | NMR (CDCl ₃): 3.25 (1H, t), 3.45 (2H, s), 4.06-4.11 (2H, m), 4.35-4.38 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, s) |
| 3 | NMR (CDCl ₃): 2.89-2.95 (4H, m), 4.06 (2H, t), 4.32 (2H, t), 6.58 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, d) |
| 4 | NMR (CDCl ₃): 2.78-2.81 (4H, m), 4.05 (2H, t), 4.50 (2H, t), 6.39 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.37 (1H, d) |
| 5 | NMR (CDCl ₃): 1.29 (6H, s), 2.75 (2H, s), 4.06 (2H, t), 4.32 (2H, t), 6.59 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d) |
| 6 | NMR (CDCl ₃): 3.28 (1H, t), 3.59 (2H, s), 4.06-4.11 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.39 (1H, s) |
| 7 | NMR (CDCl ₃): 2.77-2.85 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, s) |
| 8 | NMR (CDCl ₃): 2.76-2.85 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, brs), 4.05-4.15 (2H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, s) |
| 9 | NMR (CDCl ₃): 2.78-2.85 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.38 (1H, t), 4.06-4.15 (2H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, s) |
| 10 | NMR (CDCl ₃): 2.77-2.84 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.04-4.12 (2H, m), 4.33-4.40 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.30 (1H, s) |
| 11 | NMR (CDCl ₃): 2.57 (3H, s), 2.83-2.89 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.51 (1H, t), 4.08 (2H, q), 4.39 (2H, t), 7.37 (1H, s) |
| 12 | NMR (CDCl ₃): 2.71 (3H, s), 2.87 (2H, t), 3.00 (2H, t), 4.05 (2H, t), 4.75 (2H, t), 7.33 (1H, s) |
| 13 | NMR (CDCl ₃): 2.84-2.91 (2H, m), 2.94-3.01 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.51 (1H, s) |
| 14 | NMR (CDCl ₃): 2.87-2.92 (4H, m), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s) |
| 15 | NMR (CDCl ₃): 2.49 (3H, s), 2.76-2.92 (4H, m), 4.08 (2H, t), 4.40 (2H, t), 6.92 (1H, s), 7.31 (1H, s) |
| 16 | NMR (CDCl ₃): 1.32 (3H, t), 2.79-2.98 (6H, m), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, s) |
| 17 | NMR: 2.29 (3H, s), 2.74-2.85 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.14-4.20 (2H, m), 6.48 (1H, s), 7.20 (1H, s) |
| 18 | NMR: 2.27 (3H, s), 2.77-2.82 (4H, m), 6.23 (1H, s), 7.40 (1H, s), 12.20 (1H, brs) |
| 19 | NMR (CDCl ₃): 1.34 (6H, d), 2.85-2.99 (2H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, s) |
| 20 | NMR: 1.35 (3H, t), 2.66-2.77 (4H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, q), 4.23-4.28 (2H, m), 4.90 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.25 (1H, s) |
| 21 | NMR (CDCl ₃): 2.74 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.59-4.69 (4H, m), 7.21 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.41 (1H, s) |
| 22 | NMR (CDCl ₃): 2.77 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.54-4.59 (2H, m), 4.65-4.69 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.44 (1H, s) |
| 23 | NMR (CDCl ₃): 2.78 (3H, s), 2.88-2.93 (4H, m), 4.53 (2H, t), 4.64 (2H, t), 6.64 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d) |

表 2-2

| Rf. | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | NMR (CDCl ₃): 1.29 (6H, s), 2.74-2.76 (7H, m), 4.53 (2H, t), 4.65 (2H, t), 6.66 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.40 (1H, d) |
| 25 | NMR (CDCl ₃): 1.57 (3H, d), 2.31 (3H, s), 4.68 (1H, dd), 4.82 (1H, dd), 5.20-5.31 (1H, m), 7.20-7.21 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 26 | NMR (CDCl ₃): 0.99 (3H, t), 1.47-1.68 (2H, m), 1.73-1.93 (2H, m), 2.27 (3H, s), 4.71 (1H, dd), 4.85 (1H, dd), 5.13-5.21 (1H, m), 7.22 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 27 | NMR (CDCl ₃): 1.17-1.21 (6H, m), 2.15 (3H, s), 4.70-4.89 (2H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 7.19 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 28 | NMR (CDCl ₃): 1.30-2.02 (11H, m), 2.07 (3H, s), 4.67-4.89 (3H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 7.17 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 29 | NMR (CDCl ₃): 3.60 (2H, s), 3.79 (2H, t), 4.42 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, s) |
| 30 | NMR (CDCl ₃): 3.46 (2H, s), 3.80 (2H, t), 4.39 (2H, t), 7.12 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.45 (1H, s) |
| 31 | NMR (CDCl ₃): 2.9-2.93 (4H, m), 3.74 (2H, t), 4.36 (2H, t), 6.60 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d) |
| 32 | NMR (CDCl ₃): 1.30 (6H, s), 2.76 (2H, s), 3.73 (2H, t), 4.20 (2H, t), 6.62 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d) |
| 33 | NMR (CDCl ₃): 1.36 (3H, d), 4.12-4.23 (1H, m), 4.55-4.58 (2H, m), 7.10-7.11 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 34 | NMR (CDCl ₃): 1.26-1.35 (4H, m), 1.56-1.83 (7H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.53-4.73 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 7.37-7.40 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.10 (1H, s) |
| 35 | NMR (CDCl ₃): 2.78-2.80 (4H, m), 4.67 (4H, s), 6.40 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d) |
| 36 | NMR (CDCl ₃): 2.77-2.93 (4H, m), 3.77 (2H, t), 4.41 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, s) |
| 37 | NMR (CDCl ₃): 2.76-2.85 (2H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.78 (2H, t), 4.43 (2H, t), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, s) |
| 38 | NMR: 2.72-2.78 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.57 (1H, s) |
| 39 | NMR (CDCl ₃): 2.78-2.82 (4H, m), 3.76 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.42 (2H, t), 6.41 (1H, s), 7.35 (1H, s) |
| 40 | NMR (CDCl ₃): 1.10 (3H, t), 1.61-1.80 (2H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.53-4.67 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 41 | NMR (CDCl ₃): 7.43 (1H, s), 4.44 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.03-2.98 (2H, m), 2.89-2.84 (2H, m), 2.59 (3H, s) |
| 42 | NMR (CDCl ₃): 2.70 (3H, s), 2.87 (2H, t), 3.02 (2H, t), 3.74 (2H, t), 4.82 (2H, t), 7.35 (1H, s) |
| 43 | NMR (CDCl ₃): 2.78-2.90 (2H, m), 2.94-3.40 (2H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 4.44-4.52 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s) |
| 44 | NMR: 1.27 (3H, d), 4.24-4.32 (1H, m), 4.77-4.83 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.90 (1H, s) |

表 2-3

| Rf. | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 | NMR: 1.27 (3H, d), 2.71 (3H, s), 4.22-4.35 (1H, m), 4.70-4.83 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.25 (1H, s) |
| 46 | NMR: 1.33 (3H, d), 4.10-4.25 (1H, m), 4.69-4.88 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.20 (1H, s) |
| 47 | NMR (CDCl ₃): 1.39 (3H, d), 4.11-4.23 (1H, m), 4.61 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.74 (1H, s), 8.09 (1H, s) |
| 48 | NMR: 1.33 (3H, d), 4.13-4.24 (1H, m), 4.70-4.86 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s) |
| 49 | NMR (CDCl ₃): 1.39 (3H, d), 4.11-4.22 (1H, m), 4.60 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.63 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 50 | NMR (CDCl ₃): 2.50 (3H, s), 2.76-2.92 (4H, m), 3.76 (2H, t), 4.45 (2H, t), 6.92 (1H, s), 7.36 (1H, s) |
| 51 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 2.70 (3H, d), 4.16 (1H, m), 4.65 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.05 (1H, s) |
| 52 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 1.44 (3H, t), 3.04 (2H, q), 4.13-4.20 (1H, m), 4.58-4.75 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.06 (1H, s) |
| 53 | NMR: 1.31 (3H, d), 2.53 (3H, s), 4.10-4.18 (1H, m), 4.51-4.71 (2H, m), 7.03-7.17 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.15 (1H, s) |
| 54 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 1.46 (6H, d), 3.35-3.39 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.68 (2H, ddd), 7.42 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.05 (1H, s) |
| 55 | NMR (CDCl ₃): 1.42 (3H, t), 2.78-2.82 (4H, m), 3.73-3.78 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.39-4.43 (2H, m), 6.42 (1H, s), 7.35 (1H, s) |
| 56 | NMR (CDCl ₃): 1.33 (3H, d), 1.41 (3H, t), 3.02 (2H, q), 4.08-4.24 (1H, m), 4.48 (2H, d), 7.07 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.72 (1H, d) |
| 57 | NMR (CDCl ₃): 1.01 (3H, t), 1.32 (3H, d), 1.79-1.93 (2H, m), 2.97 (2H, t), 4.09-4.20 (1H, m), 4.48 (2H, d), 7.07 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d) |
| 58 | NMR (CDCl ₃): 1.31 (3H, d), 4.10 (3H, s), 4.11-4.16 (1H, m), 4.28-4.38 (3H, m), 7.01 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.71 (1H, d) |
| 59 | NMR: 1.50-2.30 (8H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.08-8.18 (2H, m) |
| 60 | NMR (CDCl ₃): 3.86 (2H, t), 4.84 (2H, t), 7.59 (1H, d), 7.62-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, d), 8.10 (1H, s) |
| 61 | NMR (CDCl ₃): 3.88 (2H, t), 4.78 (2H, t), 7.48 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.10 (1H, s) |
| 62 | NMR (CDCl ₃): 3.89 (2H, t), 4.81 (2H, t), 7.52 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.10 (1H, s) |
| 63 | NMR (CDCl ₃): 8.16 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.39 (1H, d), 4.81 (2H, t), 3.91 (2H, t), 2.91 (3H, s) |
| 64 | NMR (CDCl ₃): 2.91 (3H, s), 3.88 (2H, t), 5.18 (2H, t), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.01 (1H, s) |
| 65 | NMR: 7.58-7.70 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.15 (1H, s), 13.57 (1H, brs) |
| 66 | NMR (CDCl ₃): 7.50 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d), 8.16 (1H, s) |

表 2 - 4

| Rf. | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 | NMR (CDCl ₃): 7.45 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 68 | NMR (CDCl ₃): 2.68 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.80 (2H, t), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.06 (1H, s) |
| 69 | NMR (CDCl ₃): 2.67 (3H, s), 7.28 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.14 (1H, s) |
| 70 | NMR (CDCl ₃): 1.43 (3H, t), 3.02 (2H, q), 7.31 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.14 (1H, s) |
| 71 | NMR: 2.51 (3H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 13.29 (1H, brs) |
| 72 | NMR (CDCl ₃): 1.44 (6H, d), 3.27-3.36 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.15 (1H, s) |
| 73 | NMR (CDCl ₃): 1.52 (3H, t), 3.81-3.86 (2H, m), 4.29 (2H, q), 4.75-4.80 (2H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.05 (1H, s) |
| 74 | NMR (CDCl ₃): 1.87 (3H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 4.69-4.73 (2H, m), 5.92 (1H, brs), 7.24 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.06 (1H, s) |
| 75 | NMR (CDCl ₃): 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.08 (1H, d), 13.31-13.40 (1H, brs) |
| 76 | NMR (CDCl ₃): 1.50 (9H, s), 7.34 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.14 (1H, s) |
| 77 | NMR (CDCl ₃): 1.91 (3H, s), 2.89-2.92 (4H, m), 3.72 (2H, t), 4.34 (2H, t), 6.67 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d) |
| 78 | NMR (CDCl ₃): 1.91 (3H, s), 2.79 (4H, t), 3.71-3.76 (2H, m), 4.46-4.50 (2H, m), 6.23 (1H, brs), 6.39 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d) |
| 79 | NMR (CDCl ₃): 1.25 (3H, t), 4.23 (2H, q), 5.33 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 80 | NMR (CDCl ₃): 3.01 (1H, t), 4.18-4.23 (2H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 7.11 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.06 (1H, s) |
| 81 | NMR: 5.67 (2H, s), 7.40-7.42 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.68 (1H, d), 8.08-8.10 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.79 (1H, s) |
| 82 | NMR (CDCl ₃): 1.33 (3H, d), 3.30 (1H, d), 4.41-4.63 (3H, m), 7.11 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.07 (1H, s) |
| 83 | NMR: 1.05 (3H, d), 4.20-4.33 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.63-4.74 (1H, m), 4.92 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.87 (1H, s) |
| 84 | NMR: 1.03 (3H, d), 2.65 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 4.90 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.17 (1H, s) |
| 85 | NMR: 1.10 (3H, d), 4.03-4.17 (1H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 4.60-4.73 (1H, m), 4.99 (1H, d), 7.67-7.71 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.12 (1H, s) |
| 86 | NMR (CDCl ₃): 1.37 (3H, d), 4.49-4.67 (3H, m), 7.47 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.07 (1H, s) |
| 87 | NMR: 1.10 (3H, d), 4.03-4.15 (1H, m), 4.43-4.54 (1H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 5.00 (1H, d), 7.63-7.67 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.27 (1H, s) |
| 88 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 4.38-4.63 (3H, m), 7.43 (1H, d), 7.59-7.64 (2H, m), 8.04 (1H, s) |

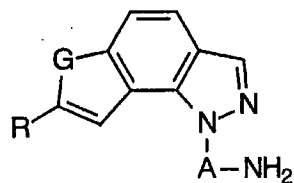
表 2 - 5

| Rf. | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 2.69 (3H, s), 4.41-4.59 (2H, m), 4.68 (1H, dd), 7.43 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.04 (1H, s) |
| 90 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 1.43 (3H, t), 3.04 (2H, q), 4.46-4.60 (2H, m), 4.69 (2H, dd), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.05 (1H, s) |
| 91 | NMR: 1.08 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.98-4.20 (1H, m), 4.25-4.60 (2H, m), 4.93 (1H, d), 7.03-7.08 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 8.06 (1H, s) |
| 92 | NMR (CDCl ₃): 1.35 (3H, d), 1.45 (6H, d), 3.41-3.32 (1H, m), 4.60-4.47 (2H, m), 4.69 (1H, dd), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.04 (1H, s) |
| 93 | NMR (CDCl ₃): 1.29 (3H, d), 4.09 (3H, s), 4.20-4.43 (3H, m), 7.01 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d) |
| 94 | NMR (CDCl ₃): 1.33 (3H, d), 4.40-4.45 (1H, m), 4.47-4.52 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.73-7.78 (1H, m), 8.07 (1H, s) |
| 95 | NMR: 4.45-4.56 (1H, m), 4.70-4.90 (2H, m), 6.68 (1H, d), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.10-8.15 (1H, m), 8.19 (1H, s) |
| 96 | NMR: 1.35-2.10 (8H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 4.65 (1H, d), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, d), 8.05-8.08 (1H, m), 8.11 (1H, s) |
| 97 | NMR (CDCl ₃): 1.29 (3H, d), 1.41 (3H, t), 3.00 (2H, q), 4.32-4.42 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 7.06 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d) |
| 98 | NMR: 1.32 (3H, d), 4.15-4.22 (1H, m), 4.60-4.78 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.19 (1H, s) |
| 99 | NMR (CDCl ₃): 1.05 (3H, t), 1.54-1.66 (2H, m), 3.37 (1H, brs), 4.07-4.15 (1H, m), 4.46 (1H, dd), 4.61 (1H, dd), 7.08-7.10 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.04 (1H, s) |
| 100 | NMR (CDCl ₃): 0.95 (3H, t), 1.38-1.66 (4H, m), 3.36 (1H, brs), 4.16-4.22 (1H, m), 4.45 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 7.09 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.03 (1H, s) |
| 101 | NMR (CDCl ₃): 1.09 (3H, t), 1.82-1.93 (1H, m), 3.21 (1H, d), 3.91-3.96 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.07 (1H, s) |
| 102 | NMR (CDCl ₃): 1.09-2.03 (10H, m), 3.27 (1H, d), 3.56-3.63 (1H, m), 3.90-3.95 (1H, d), 4.48 (1H, dd), 4.66 (1H, dd), 7.09 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.02 (1H, s) |
| 103 | NMR (CDCl ₃): 1.88 (3H, s), 3.68-3.74 (2H, m), 4.62 (2H, t), 5.35-5.47 (1H, brm), 6.63 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.61 (2H, s), 7.78 (1H, s) |
| 104 | NMR: 1.94 (3H, d), 6.46 (1H, q), 7.56 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.33 (1H, s) |
| 105 | NMR: 6.33 (2H, s), 7.16-7.17 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.59-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, d), 7.71-7.77 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.14 (2H, m), 8.18 (1H, s) |
| 106 | NMR: 1.80-2.60 (6H, m), 5.60 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.51-7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d), 8.09-8.11 (1H, m), 8.16 (1H, s) |

表 2-6

| Rf. | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107 | NMR (CDCl ₃): 1.42 (3H, t), 3.01 (2H, q), 5.41 (2H, s), 7.13 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.79 (1H, d), |
| 108 | NMR (CDCl ₃): 2.11-2.21 (2H, m), 2.96-3.06 (4H, m), 5.25 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.95 (1H, s) |
| 109 | NMR (CDCl ₃): 1.45 (3H, t), 3.06 (2H, q), 5.57 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 110 | NMR (CDCl ₃): 1.47 (6H, d), 3.34-3.43 (1H, m), 5.58 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.61 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 111 | NMR (CDCl ₃): 1.68 (6H, s), 5.04 (2H, s), 7.12 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.08 (1H, s) |
| 112 | NMR (CDCl ₃): 1.43 (9H, s), 3.18-3.28 (1H, m), 3.85 (2H, dd), 4.04 (2H, t), 7.07 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.03 (1H, s) |
| 113 | NMR (80°C): 1.26 (9H, s), 2.05-2.28 (2H, m), 3.74-3.59 (2H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 4.76 (1H, dd), 4.89 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.09 (1H, s) |
| 114 | NMR (CDCl ₃): 1.50-1.65 (4H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.40 (1H, br), 2.61-2.72 (2H, m), 3.40 (1H, d), 3.47 (1H, d), 4.48 (2H, d), 7.05 (1H, dd), 7.21-7.29 (5H, m), 7.35 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.01 (1H, s) |
| 115 | NMR (CDCl ₃): 6.29 (2H, s), 7.51 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.28 (1H, dd), 8.95 (1H, dd) |
| 116 | NMR: 7.55 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.83 (1H, s), 13.85 (1H, brs) |
| 117 | NMR: 2.69 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.18 (1H, s), 13.72 (1H, brs) |
| 118 | NMR (CDCl ₃): 2.05-2.91 (2H, m), 2.95-3.02 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s) |
| 119 | NMR: 4.01 (3H, s), 7.09 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.03 (1H, d) |
| 120 | NMR (CDCl ₃): 2.86-2.94 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.33 (1H, s) |
| 121 | NMR (CDCl ₃): 2.48 (3H, s), 2.84-2.97 (4H, m), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, s) |
| 122 | NMR (CDCl ₃): 2.63 (3H, s), 6.98 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.71 (1H, d) |
| 123 | NMR (CDCl ₃): 1.03 (3H, t), 1.82-1.95 (2H, m), 3.00 (2H, t), 6.98 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, d) |
| 124 | NMR (CDCl ₃): 1.45 (3H, t), 3.06 (2H, q), 6.98 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, d) |
| 125 | NMR: 4.78-4.88 (1H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 5.28-5.43 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.13-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, s) |

表 3



| Ex. | G | R | A | |
|-----|---|-----|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | O | H | | MS: 216 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 1.12 (3H, d), 3.66-3.78 (1H, m), 4.74-4.94 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.79-7.83 (1H, m), 8.17 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.52 (3H, brs) |
| 14 | S | MeO | | MS: 262 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 1.03 (3H, d), 4.08 (3H, d), 4.57-4.65 (1H, dd), 4.72-4.79 (1H, dd), 6.47 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.12 (1H, s) |
| 20 | S | Br | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | MS: 296 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 3.32 (2H, t), 4.95 (2H, t), 7.72 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.22-8.27 (3H, brs), 8.35 (1H, s) |
| 29 | S | Me | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | mp: 186-187°C NMR: 2.67 (3H, s), 3.26 (2H, t), 4.87 (2H, t), 6.50 (2H, s), 7.63 (2H, s), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, s) |
| 30 | S | Me | | mp: 195-197°C NMR: 1.07 (3H, d), 2.67 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 4.71 (1H, dd), 4.88 (1H, dd), 6.51 (2H, s), 7.63 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.16 (1H, s) |
| 31 | S | Et | | MS: 260 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 1.06 (3H, d), 1.36 (3H, t), 3.02 (2H, q), 3.60-3.65 (1H, m), 4.70 (1H, dd), 4.87 (1H, dd), 6.50 (2H, s), 7.63 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, s) |
| 39 | S | I | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | MS: 344 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 3.35 (2H, t), 4.92 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.04 (2H, brs), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, s) |
| 43 | O | H | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | MS: 202 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 3.30-3.35 (2H, m), 4.87 (2H, t), 7.47-7.49 (1H, m), 7.68-7.70 (2H, m), 8.17 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.25 (3H, brs) |
| 47 | S | MeO | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | MS: 248 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 3.29-3.35 (2H, m), 4.11 (3H, s), 4.93 (2H, t), 7.29 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.20 (2H, brs) |
| 53 | S | Et | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ | MS: 246 (FAB, $M^+ + 1$) NMR: 1.37 (3H, t), 3.02 (2H, q), 3.25 (2H, t), 4.86 (2H, t), 6.49 (2H, s), 7.64 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, s) |

表4-1

| Ex. | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | NMR: 3.25-3.27 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.59 (2H, t), 7.43 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.24 (3H, brs) |
| 2 | NMR: 3.30-3.22 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.49 (2H, t), 7.23 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, d), 8.25 (3H, brs) |
| 3 | NMR: 2.81-2.93 (4H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 4.50 (2H, t), 7.14 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.71 (1H, d), 8.33 (3H, brs) |
| 4 | NMR: 2.74 (4H, s), 3.30-3.34 (2H, m), 4.53 (2H, t), 6.60 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.74 (1H, d), 8.11 (3H, brs) |
| 5 | NMR: 1.23 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.15-3.26 (2H, m), 4.52 (2H, t), 7.18 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.71 (1H, d), 8.34 (3H, brs) |
| 6 | NMR: 2.72-2.78 (2H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.58 (2H, t), 7.40 (1H, s), 7.50-7.60 (2H, m), 8.20 (2H, brs) |
| 7 | NMR: 1.12 (3H, d), 3.66-3.78 (1H, m), 4.74-4.94 (2H, m), 6.44 (1H, brs), 7.48 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.79-7.83 (1H, m), 8.17 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.52 (3H, brs) |
| 8 | NMR: 0.87 (3H, t), 1.49-1.57 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.75-4.91 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.68-7.71 (2H, m), 8.18 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.33 (1H, brs) |
| 9 | NMR: 1.00-1.02 (4H, m), 1.16-1.30 (1H, m), 1.50-1.84 (6H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.82-4.85 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.62-7.63 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.29 (3H, brs) |
| 10 | NMR: 3.31-3.37 (2H, m), 4.96-5.02 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.23 (3H, brs) |
| 12 | mp: 182-185°C |
| 13 | mp: 174-178°C |
| 15 | mp: 192-195°C |
| 16 | NMR: 1.61 (9H, s), 3.16-3.23 (2H, m), 4.87-4.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.96-8.15 (3H, brs), 8.41 (1H, s) |
| 17 | mp: 250-253°C |
| 18 | NMR: 1.12 (3H, d), 3.65-3.80 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 4.93-5.01 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.91-7.93 (1H, m), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.74 (3H, brs), 9.94 (1H, brs) |
| 19 | NMR: 2.71-2.78 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.23 (2H, t), 4.53 (2H, t), 7.40 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.01-8.14 (2H, brs) |
| 21 | NMR: 7.45 (1H, s), 4.56 (2H, t), 3.37-3.30 (2H, m), 2.98 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.59 (3H, s) |
| 22 | NMR: 2.92 (3H, s), 3.48 (2H, t), 5.11 (2H, t), 7.79 (2H, s), 8.27 (1H, s) |
| 23 | NMR: 1.09 (3H, d), 3.74-3.86 (1H, m), 4.78-4.86 (2H, m), 6.49 (2H, s), 7.61 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.91 (1H, s) |
| 24 | mp: 177-178°C |
| 25 | NMR: 1.05 (3H, d), 3.50-3.70 (1H, m), 4.74-4.78 (1H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 6.49 (2H, s), 7.68-7.78 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.19 (1H, s) |
| 26 | NMR: 1.01 (3H, d), 3.50 (1H, br), 4.60 (1H, dd), 4.77 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, s) |

表 4-2

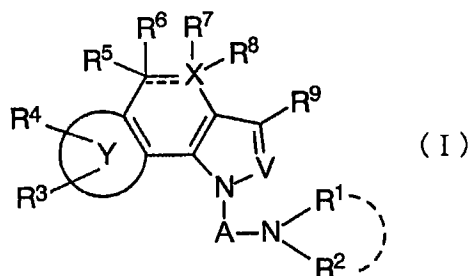
| Ex. | |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | NMR: 1.05 (3H, d), 3.55-3.67 (1H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.50 (2H, s), 7.69 (2H, s), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, s) |
| 28 | NMR: 1.05 (3H, d), 3.50-3.65 (1H, m), 4.65 (1H, dd), 4.82 (1H, dd), 6.50 (2H, s), 7.69 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, s) |
| 32 | NMR: 1.05 (3H, d), 2.52 (3H, s), 3.54-3.66 (1H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 4.62-4.68 (1H, m), 6.51 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.14 (1H, s). |
| 33 | mp: 168-169°C |
| 34 | mp: 222-226°C |
| 35 | NMR: 1.12 (3H, d), 1.34 (3H, t), 2.97 (2H, q), 3.64-3.74 (1H, m), 4.71 (1H, dd), 4.82 (1H, dd), 7.43 (1H, brd), 7.66 (1H, d), 7.77-7.79 (1H, m), 8.15 (1H, d) |
| 36 | NMR: 0.95 (3H, t), 1.11 (3H, d), 1.73-1.82 (2H, m), 2.92 (2H, t), 3.62-3.75 (1H, m), 4.69 (1H, dd), 4.82 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.15 (1H, d) |
| 37 | NMR: 1.13 (3H, d), 3.63-3.68 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.53 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 6.55 (2H, s), 7.36 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.63 (2H, d), 8.13 (1H, d) |
| 38 | NMR: 2.69-2.76 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.23 (2H, t), 4.54 (2H, t), 7.40 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.20 (3H, brs) |
| 40 | NMR: 8.34 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.54 (1H, d), 4.94 (2H, t), 3.54-3.51 (2H, m), 2.92 (3H, s) |
| 41 | NMR: 2.68-2.81 (4H, m), 3.24 (2H, t), 3.94 (3H, s), 4.55 (2H, t), 6.83 (1H, s), 7.36 (1H, s), 8.27 (3H, brs) |
| 42 | NMR: 2.72-2.78 (2H, m), 2.86-2.93 (2H, m), 3.21 (2H, t), 4.55 (2H, t), 7.40 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.30 (3H, brs) |
| 44 | NMR: 3.43-3.49 (2H, m), 4.89 (2H, t), 7.18 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.15 (3H, brs) |
| 45 | NMR: 0.73 (3H, t), 1.16-1.56 (4H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 4.76-4.93 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.72-7.73 (1H, m), 8.18 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.40 (3H, brs) |
| 46 | NMR: 0.95-0.98 (6H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 4.82 (2H, d), 7.50 (1H, dd), 7.64 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.28 (3H, brs) |
| 48 | NMR: 3.31 (2H, t), 4.86 (2H, t), 7.72 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.35 (2H, brs) |
| 49 | NMR (CDCl ₃): 1.15-1.45 (2H, br), 3.18-3.28 (2H, brt), 4.52 (2H, t), 6.61 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.59-7.62 (2H, brs), 7.68 (1H, d) |
| 50 | NMR: 1.48 (3H, d), 3.30-3.40 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 5.41-5.51 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.30-8.40 (3H, br) |
| 51 | mp: 182-184°C |
| 52 | NMR: 2.04-2.11 (2H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 4.58 (2H, t), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.00 (1H, s) |
| 54 | NMR: 1.41 (6H, d), 3.32 (2H, t), 3.37-3.42 (1H, m), 4.91 (2H, t), 6.53 (3H, s), 7.65 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.17 (1H, s) |
| 55 | NMR: 1.34 (3H, t), 2.96 (2H, q), 3.32 (2H, br), 4.77 (2H, br), 7.43 (1H, d), 7.62 (1H, br), 7.66 (1H, d), 8.15 (1H, br) |

表 4-3

| Ex. | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56 | NMR: 3.10-3.20 (2H, m), 3.57 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.66 (2H, t), 6.46 (2H, s), 6.73 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.00 (1H, s) |
| 57 | mp: 236-240°C |
| 58 | NMR: 1.71-2.00 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.14-3.20 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.85-4.93 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.73 (1H, m), 8.15 (1H, d) |
| 59 | NMR: 1.34 (3H, t), 1.71-2.00 (4H, m), 2.99 (2H, q), 3.16-3.26 (1H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 4.99 (1H, brd), 7.25 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.11 (1H, d) |
| 60 | NMR: 1.71-2.00 (3H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.28-3.31 (1H, m), 3.60-4.05 (1H, m), 4.94-5.04 (2H, m), 7.49 (1H, q), 7.69 (1H, d), 7.76 (1H, q), 8.17 (1H, d), 8.23 (1H, s) |
| 61 | NMR: 1.71-1.98 (3H, m), 3.15-3.19 (1H, m), 3.29-3.30 (1H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.93-5.03 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.23 (1H, s) |
| 62 | mp: 222-225°C |
| 63 | mp: 258-260°C |
| 64 | NMR: 1.68-2.43 (6H, m), 3.71-3.78 (0.3H, m), 4.02-4.10 (0.7H, m), 5.34-5.48 (1H, m), 6.45 (2H, s), 7.43-7.47 (1H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m) |
| 65 | mp: 172-173°C |
| 66 | mp: 153-155°C |
| 67 | NMR: 2.39-2.48 (2H, m), 3.65-4.06 (3H, m), 4.86-5.11 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.71 (1H, q), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, d) |
| 68 | mp: 174-176°C |
| 69 | NMR: 2.34 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.77 (1H, m), 5.87 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.24 (1H, s), 9.40-9.63 (2H, brs) |
| 70 | NMR: 1.26-1.29 (1H, m), 1.58-1.76 (3H, m), 2.41 (1H, br), 2.66-2.88 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 4.56-4.59 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.67 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.17 (1H, s) |
| 71 | NMR: 2.16 (3H, s), 3.47 (2H, m), 4.83 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.01 (3H, brs), 8.18 (1H, s), 11.56 (1H, s) |

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示される三環性ピロール若しくはピラゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す)

Y環：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれる1種若しくは2種以上のヘテロ原子を1乃至3個有していても良い不飽和5員環又は窒素原子を1乃至2個有する不飽和6員環

X：結合又は炭素原子

====：二重結合又は単結合

V：窒素原子又は式CHで示される基

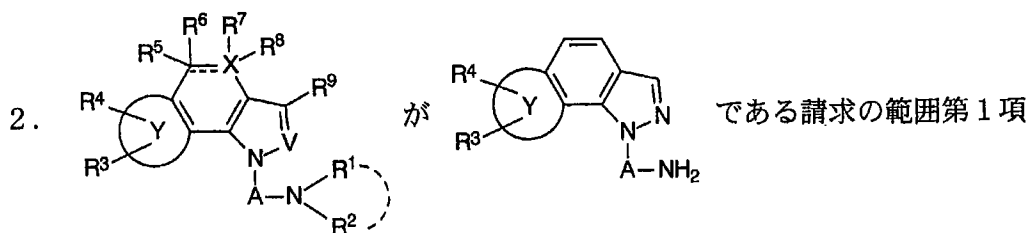
A：ハロゲン原子若しくはシクロアルキル基で置換されていても良い直鎖又は分岐の低級アルキレン基

R¹及びR²：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はR¹とR²若しくはAは隣接する窒素原子と一体となって含窒素飽和ヘテロ環を形成しても良い

R³及びR⁴：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基又はハロゲン原子

R⁵～R⁹：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基又は低級アルコキシ基

但し、====が二重結合であるときは、R⁶及びR⁸は存在しない。また、Xが結合であるときは、====は単結合であり且つR⁷及びR⁸は存在しない。)



記載の化合物。

3. Aがエチレン又はプロピレン基である請求の範囲第2項記載の化合物。
4. Y環がフラン又はチオフェン環である請求の範囲第3項記載の化合物。
5. 2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、2-(7-ブロモ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、2-(7-ヨード-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、2-(7-メトキシ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、(S)-2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、2-(7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、(S)-2-(7-メトキシ-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-1-メチル-2-(7-メチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、2-(7-エチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、(S)-2-(7-エチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン又はこれらの製薬学的に許容されるその塩である請求の範囲第4項記載の化合物。
6. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
7. 5-HT_{2c}作用薬である請求の範囲第6項記載の医薬組成物。
8. インポテンスの治療薬である請求の範囲第7項記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02579

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D231/54, 471/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D231/54, 471/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/55 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (QUESTEL) | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | |
| A | JP, 50-106958, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), August 22, 1975 (22. 08. 75) (Family: none) | 1-8 | | |
| A | JP, 7-149723, A (F. Hoffmann-La Roche AG.), June 13, 1995 (13. 06. 95) & EP, 655440, A & US, 5494928, A | 1-8 | | |
| A | WO, 95/32967, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), December 7, 1995 (07. 12. 95) & EP, 763034, A | 1-8 | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table> | | | * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | |
| Date of the actual completion of the international search August 13, 1998 (13. 08. 98) | | Date of mailing of the international search report August 25, 1998 (25. 08. 98) | | |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer | | |
| Facsimile No. | | Telephone No. | | |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D231/54, 471/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D231/54, 471/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)、WPI/L (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A | JP, 50-106958, A (中外製薬株式会社)、22. 8 月. 1975 (22. 08. 75) (ファミリーなし) | 1-8 |
| A | JP, 7-149723, A (エフ・ホフマン・ローシュ アーゲー)、13. 6月. 1995 (13. 06. 95) & EP, 65 5440, A&US, 5494928, A | 1-8 |
| A | WO, 95/32967, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC)、7. 12月. 1995 (07. 12. 95) & EP, 763034, A | 1-8 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博



4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452